



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience.

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience / Bonomo P;Livi L;Rampini A;Meattini I;Agresti B;Simontacchi G;Paia F;Mangoni M;Bonucci I;Greto D;Masi L;Doro R;Marrazzo L;Biti G. - In: LA RADIOLOGIA MEDICA. - ISSN 0033-8362. - STAMPA. - 118:(2013), pp. 1055-1065. [10.1007/s11547-013-0932-0]

Availability:

This version is available at: 2158/819917 since:

Published version:

DOI: 10.1007/s11547-013-0932-0

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience

Radioterapia stereotassica extracranica per metastasi cardiache e paracardiache: esperienza dell'Università di Firenze

Pierluigi Bonomo¹ · Lorenzo Livi¹ · Andrea Rampini¹ · Icro Meattini² · Benedetta Agresti²
Gabriele Simontacchi² · Fabiola Paiar² · Monica Mangoni² · Ivano Bonucci¹ · Daniela Greto²
Laura Masi¹ · Raffaella Doro¹ · Livia Marrazzo² · Giampaolo Biti²

¹Santa Chiara Radiotherapy Unit, Florence University, Via di Barbiano 2A, 50129 Florence, Italy

²Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Radiotherapy Unit, Florence University, Florence, Italy

Correspondence to: P. Bonomo, Tel.: +39-055-5038583, e-mail: p_bonomo@hotmail.com

Received: 9 January 2012 / Accepted: 14 February 2012 / Published online: 27 May 2013

© Springer-Verlag 2013

Abstract

Purpose. This study sought to evaluate acute toxicity and local control in patients who underwent extracranial stereotactic body radiation therapy (SBRT) for paracardiac and cardiac metastatic lesions, defined as such when located at a maximum distance of 1 cm from the heart or inside its parenchyma.

Materials and methods. Between January 2009 and May 2011, 16 patients with paracardiac and cardiac lesions were treated with SBRT. For dose specification, in 15 of 16 patients, the prescription dosage was 36 Gy in three fractions (70% isodose). In one patient, the target lesion was inside the heart, and the prescription dosage was 30 Gy in three fractions (70% isodose).

Results. Regarding response to stereotactic radiotherapy, we recorded one (6%) complete response (CR), six (37%) partial responses (PR), five (32%) stable disease (SD) and four (25%) local failures. Median interval to local failure was 5.2 (range, 3–12) months. The cause of death was distant progression of disease in all four patients. Compliance to treatment was excellent; no patient developed cardiologic symptoms or electrocardiographic abnormalities, even months after SBRT.

Conclusions. Results of our retrospective study indicate that SBRT represents a safe and effective treatment option for patients with cardiac and paracardiac metastases.

Keywords Cardiac metastases · Paracardiac metastases · Oligometastases · Stereotactic body radiotherapy · Radiotherapy

Riassunto

Obiettivo. Scopo di questo lavoro è valutare la tossicità acuta e il controllo locale nel trattamento di pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica extracranica (SBRT) per lesioni metastatiche paracardiache e cardiache, definite come tali se localizzate entro 1 cm dal cuore o nel contesto del suo parenchima

Materiali e metodi. Fra gennaio 2009 e maggio 2011, 16 pazienti con lesioni paracardiache e cardiache sono stati sottoposti a SBRT. In 15/16 pazienti la dose prescritta è stata di 36 Gy in 3 frazioni (all'isodose del 70%). In un paziente la lesione target era intracardiaca, e la dose di prescrizione è stata di 30 Gy in 3 frazioni (all'isodose del 70%).

Risultati. Per quanto concerne la risposta alla radioterapia stereotassica, è stata registrata 1 (6%) risposta completa (CR), 6 (37%) risposte parziali (PR), 5 (32%) stabilità di malattia (SD) e 4 (25%) progressioni locali. L'intervallo mediano alla progressione locale è stato di 5,2 mesi (range 3–12 mesi). La tolleranza al trattamento è stata ottimale; nella serie di pazienti trattati nessuno ha sviluppato segni o sintomi di natura cardiologica in conseguenza della SBRT.

Conclusioni. I risultati della nostra analisi retrospettiva indicano che la SBRT rappresenta una opzione terapeutica sicura ed efficace per metastasi cardiache e paracardiache.

Parole chiave Metastasi cardiache · Metastasi paracardiache · Oligometastasi · Radioterapia stereotassica · Radioterapia

Introduction

The occurrence of lung metastases represents an unfavourable event that takes place in up to one third of all patients affected by malignant neoplasms [1]. For anatomical reasons, the lungs are one of the most common organs to which tumours spread and often are an early site of metastasis. When systemic disease is diagnosed, chemotherapy is the mainstay of treatment: on the whole, it exerts an impact on prognosis that is highly dependent on tumour histotype and cancer biological behaviour, but most patients gain little or no improvement in terms of long-term survival [2]. In this scenario, locoregional therapies, such as surgery and radiation, have traditionally been reserved for palliative purpose only. However, in the last two decades in the oncological community, many attempts have been made to try to single out metastatic patients who might theoretically benefit from a more aggressive, multimodal approach [3]. Thus, the concept of oligometastatic disease has emerged, implying the presence of a disease with limited metastatic burden. However, it is still a matter of debate as to how to properly stage and define an oligometastatic patient (how many sites of involvement or how many lesions should be present at the same time).

In this framework, in the context of secondary lung lesions, two main therapeutic nonsurgical approaches have been brought forward next to or mostly as an alternative to metastasectomy: stereotactic body radiotherapy (SBRT) and radiofrequency ablation (RFA). By definition, extracranial SBRT delivers a high biologically effective dose (BED) to a small target, ultimately aiming at ablation of tumour cells with minimal toxicity to the surrounding normal tissue. Growing evidence is accumulating on the great potential of improved therapeutic index inherent to this radiation technique, particularly in the setting of early-stage primitive lung cancers and lung metastases [4]. An excellent toxicity profile has been repeatedly reported when ablative doses are delivered to lesions located peripherally in the lung parenchyma. On the other hand, some experiences have raised concern on the safe use of SBRT for central lesions [5], the latter generally being defined as targets placed within 2 cm of the proximal bronchial tree, critical mediastinal vascular structures and vertebral bodies [6]. At the present time, no definite indications exist on how to safely irradiate central lung metastases with SBRT, especially when target lesions are in close proximity to the heart or within its wall.

In this dual-institution (Santa Chiara Radiotherapy Unit and Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Radiotherapy Unit, University of Florence), retrospective analysis, we report our experience with patients who underwent SBRT for paracardiac and cardiac metastatic lesions, defined as such when located at a maximum distance of 1 cm from the heart or inside its parenchyma, in order to evaluate acute toxicity and local control (LC).

Introduzione

La comparsa di metastasi polmonari rappresenta un evento sfavorevole nella storia naturale di circa un terzo dei pazienti affetti da neoplasia maligna [1]. Per motivi anatomici, i polmoni sono fra gli organi più comuni ai quali i tumori si diffondono e spesso costituiscono un sito di precoce metastatizzazione. Nel momento in cui la malattia viene diagnosticata in fase sistemica, la chemioterapia è la principale arma terapeutica: nel complesso, essa esercita un impatto sulla prognosi dei pazienti che è altamente dipendente dall'istotipo tumorale e dal comportamento biologico della neoplasia in atto, ma sfortunatamente la maggior parte dei pazienti non ottiene benefici sensibili per quanto concerne la sopravvivenza a lungo termine [2]. In questo scenario, terapie loco-regionali quali la chirurgia e la radioterapia sono tradizionalmente state riservate per un intento di pura palliazione. Nelle ultime 2 decadi, tuttavia, nella comunità oncologica si è cercato di individuare, nell'ambito di pazienti con malattia metastatica, situazioni nelle quali potesse derivare un beneficio, perlomeno teorico, da un approccio terapeutico multimodale più aggressivo rispetto alla sola terapia sistemica [3]. In tal senso, veniva riconosciuta la presenza di uno stato di malattia oligometastatica, implicante la presenza di una patologia con un grado di diffusione sistemica ancora limitato; è ancora oggi motivo di dibattito, tuttavia, quali possano essere i criteri più adeguati per definire un paziente oligometastatico (quanti organi debbano essere coinvolti in uno stesso momento o che numero massimo di lesioni debbano essere contemporaneamente presenti).

Nel contesto di lesioni polmonari secondarie, si sono affermati due principali approcci terapeutici nonchirurgici alternativi alla metastasectomia, quali la radioterapia stereotassica e l'ablazione mediante radiofrequenze. La radioterapia stereotassica extracranica (SBRT) è una tecnica in grado di erogare un'elevata dose biologica efficace ad un target di piccole dimensioni, in ultima istanza con l'obiettivo di eradicare le cellule tumorali e di esporre ad una tossicità minima il tessuto sano circostante. Numerose evidenze hanno dimostrato la possibilità di ottimizzare l'indice terapeutico con questa tecnica, particolarmente nell'ambito di tumori primitivi polmonari in fase precoce e di metastasi polmonari [4]. Un eccellente profilo di tossicità è stato descritto costantemente laddove dosi ablative sono state dirette a lesioni localizzate perifericamente nel parenchima polmonare. D'altro canto, alcune esperienze hanno evidenziato potenziali criticità nell'utilizzo di SBRT per lesioni centrali [5], quest'ultime definite come target localizzati entro una distanza di 2 cm dall'albero bronchiale prossimale, dalle strutture vascolari mediastiniche e dai corpi vertebrali [6]. Attualmente, non sono disponibili indicazioni definite su come irradiare con SBRT in maniera sicura le metastasi

Materials and methods

SBRT technique: planning and delivery

Computed tomography (CT) scans were acquired with a 16-slice CT scanner in helical modality (Lightspeed 16 GE Medical Systems, WI, USA) at three different breathing phases: a noncontrast free-breathing acquisition with 3.75-mm slice thickness, and two contrast-enhanced scans (2.5-mm slice thickness) at end-exhale and end-inhale. Patients were trained to keep a shallow physiological breathing cycle, and thresholds for CT scan acquisitions were set using an Active Breathing Coordinator spirometer (ABC Elekta, Crawley, UK). The adopted protocol for breathing control is the same as already described in greater detail in a previously published study [7]. For patient immobilisation during CT acquisition as well as during treatment, the knee–feet device was employed, together with an arm holder. CT scans were extended over at least 30 cm in cranio-caudal direction to allow the use of noncoplanar beams or arcs. An identity – and, when necessary – a mutual information algorithm were used to register the two CT scans acquired at end-exhale and end-inhale. The gross tumour volume (GTV) was contoured using the information from both scans in order to obtain an internal target volume (ITV) [8]; no margins were added from the GTV to the clinical target volume (CTV). Planning target volume (PTV) was obtained with a 3-mm isotropic margin to the ITV. Delineated organs at risk (OARs) were the heart, spinal cord, oesophagus, main bronchi, aorta, pulmonary artery and lungs. For patients treated at the Santa Chiara Radiotherapy Unit, a treatment plan was created on the end-exhale CT scan employing a dynamic arc technique (ERGO planning system, Elekta): coplanar arcs were shaped by means of a dynamic external micro-multileaf collimator (micro-MLC) with a 5-mm leaf width at the isocenter (Elekta). A negative leaf margin for PTV conformation was usually employed to allow prescription to isodoses lower than 90%, and an inverse optimisation module (AMOA) was used when necessary to reduce doses to OARs. Dose calculation was performed by a Pencil Beam algorithm, and plans were delivered by 6 MV Elekta Synergy linear accelerator. For patients treated at the Careggi Radiotherapy Unit, a plan with five to seven noncoplanar beams was created on the end-exhale CT scan using the Pinnacle treatment planning system (Philips, version 8.0 m), and a collapsed cone convolution type of algorithm was performed for dose calculation. All plans were delivered by a 6-MV Elekta Synergy equipped with 120 MLCs. As for dosage specification, in 15 of 16 patients, the prescription dosage was 36 Gy in three fractions (70% isodose; 17.14 Gy per fraction at the isocenter). In one patient, the target lesion was inside the heart, and the prescription dosage was 30 Gy in three fractions (70% isodose; 14.28 Gy per fraction at the

polmonari centrali, specie quando le lesioni in questione sono estremamente vicine al cuore o nel contesto della sua parete.

In questa analisi retrospettiva effettuata presso 2 istituti (Radioterapia S. Chiara ed unità di Radioterapia - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Università di Firenze), riportiamo la nostra esperienza su pazienti sottoposti a SBRT per lesioni metastatiche paracardiache e cardiache, definite come tali se localizzate ad una distanza massima di 1 cm dal cuore o intraparenchimali, al fine di valutare la tossicità acuta ed il controllo locale di malattia.

Materiali e metodi

Tecnica SBRT: planning e delivery

Le scansioni di tomografia computerizzata (TC) sono state acquisite in modalità elicoidale mediante un multidetettore TC a 16 strati (Lightspeed 16 GE Medical Systems, WI, USA) in 3 differenti fasi del respiro: un'acquisizione a respiro libero, senza mezzo di contrasto, con uno spessore di 3,75 mm; 2 scansioni (spessore di 2,5 mm per strato) con mezzo di contrasto acquisite in fasi di espirio ed inspirio. I pazienti sono stati istruiti a mantenere un pattern respiratorio fisiologico e sono state determinate specifiche soglie del respiro per l'acquisizione TC mediante l'utilizzo di uno spirometro ABC (Active Breathing Coordinator; ABC Elekta Crawley, Regno Unito). Il protocollo adottato per il controllo respiratorio è lo stesso di quanto già descritto in dettaglio in un lavoro precedentemente pubblicato [7]. Per l'immobilizzazione del paziente durante l'acquisizione TC nonché durante il trattamento, il dispositivo knee-feet è stato utilizzato unitamente ad un sistema di immobilizzazione delle braccia. Le acquisizioni TC sono state estese di oltre 30 cm in senso cranio-caudale, per consentire l'utilizzo di fasci od archi non coplanari. Algoritmi di registrazione delle immagini sono stati adottati per le 2 scansioni TC acquisite in fase di espirio ed inspirio. Il gross tumor volume (GTV) è stato contornato utilizzando le informazioni di entrambe le scansioni TC per ottenere un internal target volume (ITV) [8]; non è stata effettuata un'espansione tra GTV e clinical target volume (CTV). Il planning target volume (PTV) è stato ottenuto mediante un margine isotropico di 3 mm al ITV. Gli organi a rischio (OARs) contornati sono stati: cuore, midollo spinale, esofago, bronchi principali, aorta ed arteria polmonare, polmoni. Per i pazienti trattati presso la radioterapia S. Chiara, è stato prodotto un piano di trattamento sulla TC in espirio utilizzando una tecnica ad arco dinamico (ERGO planning system, Elekta Crawley, Regno Unito): archi coplanari sono stati conformati mediante l'ausilio di un micro multileaf collimator (MLC) esterno con un'apertura di 5 mm per lamella all'isocentro (Elekta Crawley, Regno

isocenter). The heart dosimetric features are summarised in Table 1.

Image-guided radiotherapy

Before each fraction, a kilovolt cone-beam CT (CBCT) was acquired for correcting patient setup and tumour position using the XVI system implemented on the Synergy linear accelerator. As a first step, patient setup error was evaluated by performing an automatic registration on the bony

Unità). Un margine negativo a livello lamellare è stato solitamente adottato per la conformazione del PTV per consentire prescrizioni ad isodosi inferiori al 90%, ed un modulo di ottimizzazione inversa (AMOA) è stato utilizzato quando necessario per ridurre le dosi agli OARs. Il calcolo della dose è stato prodotto mediante un algoritmo Pencil Beam ed i trattamenti sono stati erogati mediante un acceleratore lineare a 6 MV Elekta Synergy. Per quanto concerne i pazienti trattati presso l'unità di radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, piani di trattamen-

Table 1 Heart dosimetric features

Patient no.	Heart D _{max} (Gy)	Heart D _{mean} (Gy)	Heart V30Gy (cc)	Heart irradiated volume (cc)	Distance PTV-heart (mm)
1	31.65	1.26	0.02	985.3	1
2	32.82	4.14	0.08	709.4	1.6
3	32.4	3.1	0.02	667	1.5
4	34.95	6.1	0.33	723	1
5	36.36	2.6	0.47	543.5	1.5
6	25.7	1.95	0	902	3.8
7	30.7	2.79	0.03	465	1
8	30.84	7.53	0.043	604	1.7
9 ^a	35.91	1.11	0.042	827	0
10	31.2	1.8	0.04	750	1.6
11	32.58	2.1	0.03	812	1.5
12	29.4	2.05	0.01	690	1.1
13	13.3	1.02	0	515	5.8
14	23.7	0.99	0.02	943.1	1.3
15	24.75	2.21	0.95	583.3	1
16	34.2	2.15	0.03	743	3.1

^aPatient with cardiac lesion

PTV, planning target volume; V30Gy, heart volume receiving a dosage of 30 Gy

Tabella 1 Caratteristiche dosimetriche cardiache

Paziente no.	Dose massima cuore (Gy)	Dose media cuore (Gy)	V30Gy cuore (cc)	Volume cardiaco irradiato (cc)	Distanza PTV-cuore (mm)
1	31,65	1,26	0,02	985,3	1
2	32,82	4,14	0,08	709,4	1,6
3	32,4	3,1	0,02	667	1,5
4	34,95	6,1	0,33	723	1
5	36,36	2,6	0,47	543,5	1,5
6	25,7	1,95	0	902	3,8
7	30,7	2,79	0,03	465	1
8	30,84	7,53	0,043	604	1,7
9*	35,91	1,11	0,042	827	0
10	31,2	1,8	0,04	750	1,6
11	32,58	2,1	0,03	812	1,5
12	29,4	2,05	0,01	690	1,1
13	13,3	1,02	0	515	5,8
14	23,7	0,99	0,02	943,1	1,3
15	24,75	2,21	0,95	583,3	1
16	34,2	2,15	0,03	743	3,1

*Paziente con lesione cardiaca

PTV, planning target volume; V30Gy, volume di cuore che riceve una dose pari a 30 Gy

anatomy using the bone algorithm (Chamfer matching) of the XVI software. As a second step, tumour positioning was checked and corrections performed when necessary according to manual alignment between the CBCT tumour image and the planned ITV [7].

Clinical examination, follow-up and evaluation of toxicity and response

Patients were evaluated until disease progression after completion of SBRT to the paracardiac and cardiac metastases using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) on a thorax CT or positron emission tomography (PET). Imaging was performed no earlier than 2 months after completion of radiotherapy and preferably at 3 months. Treatment toxicity was assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 4.0) [9]. A thorough cardiological examination including echocardiography was performed on the day before treatment and on the last day of therapy, and subsequently, clinical and cardiological follow-up were scheduled at 1, 3, 6 and 12 months after the end of treatment. LC was defined as no regrowth of disease in the treated volume. Distant failure was defined as the development of new metastases and/or progression of untreated metastases. Survival and control times were calculated from the end of SBRT.

Results

Patient characteristics

Between January 2009 and May 2011, 16 patients with paracardiac and cardiac lesions were treated with SBRT at the University of Florence in two different institutions: seven patients were planned and treated at the Santa Chiara Radiotherapy Unit and nine at the Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Radiotherapy Unit. Median age of the patient population was 67.1 (range, 37–81) years; median follow-up was 6.5 months (range, 3 months to 2.3 years); 15 of 16 patients had paracardiac lesions and one patient a cardiac lesion. The latter was a 73-year-old patient previously operated on for a well-differentiated fibrosarcoma of the Achilles tendon in 2009 who underwent a thorax CT scan in February 2011, which revealed the presence of suspicious bilateral lung nodules. A following fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scan confirmed CT findings, showing a pathological uptake of tracer at two distinct nodules in the left lung (one in the upper lobe and the other in the lower lobe) and a smaller one in the right upper lobe: all three nodules were located peripherally in the lung parenchyma and were all subsequently treated with SBRT. Moreover, a sharp area of hypermetabolism was seen at the

to con 5–7 fasci non coplanari sono stati elaborati sulla base della TC in esperto mediante il sistema di treatment planning Pinnacle (Philips, version 8.0 m) ed un algoritmo di tipo Collapsed Cone Convolution è stato adottato per il calcolo della dose. Tutti i trattamenti sono stati erogati mediante un acceleratore lineare a 6 MV Elekta Synergy dotato di un collimatore multilamellare a 120 lamelle. Per quanto concerne la dose erogata, in 15 pazienti su 16 la dose di prescrizione è stata di 36 Gy in 3 frazioni (all'isodose del 70%; 17,14 Gy per frazione all'isocentro). In un paziente la lesione target era localizzata nel contesto del parenchima cardiaco, e la dose prescritta è stata pari a 30 Gy in 3 frazioni (all'isodose del 70%; 14,28 Gy per frazione all'isocentro). Le caratteristiche dosimetriche cardiache sono riassunte nella Tabella 1.

Radioterapia image guided

Prima di ciascuna frazione, è stata acquisita una cone-beam TC (CBCT) a kV per la correzione del setup del paziente e della posizione tumorale utilizzando il sistema XVI implementato sull'acceleratore lineare Synergy (Elekta, Crawley, Regno Unito). In primo luogo, l'errore di setup del paziente veniva valutato mediante una registrazione automatica sull'anatomia ossea attraverso un algoritmo bone (matching Chamfer) del software XVI. In secondo luogo, la posizione del tumore veniva controllata e venivano effettuate correzioni, se necessarie, secondo l'allineamento manuale tra l'immagine del tumore alla CBCT e l'ITV pianificato [7].

Valutazione clinica, follow-up ed analisi di tossicità e risposta al trattamento

I pazienti sono stati valutati, una volta completato il trattamento SBRT sulle metastasi paracardiache e cardiache, sino a progressione di malattia. La valutazione della risposta è stata elaborata in base ai Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) mediante esame TC torace o tomografia ad emissione di positroni; la rivalutazione mediante imaging è stata eseguita non prima di 2 mesi dal completamento della radioterapia e preferibilmente a 3 mesi da essa. La tossicità al trattamento è stata valutata secondo la scala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 [9]. Valutazioni cardiologiche approfondite, comprendenti esame ecocardiografico, sono state effettuate il giorno precedente all'inizio del trattamento, in coincidenza dell'ultimo giorno di terapia e successivamente i controlli clinici e cardiologici di follow-up sono stati stabiliti a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento. Il controllo locale (LC) è stato definito come l'assenza di progressione di malattia a livello del volume trattato. Il fallimento a distanza è stato definito in base allo

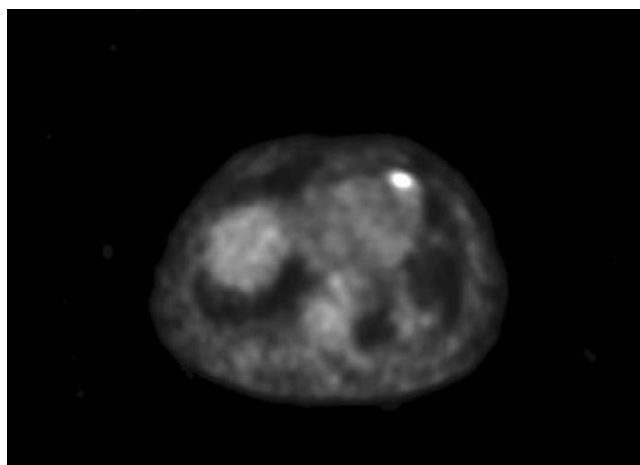


Fig. 1 CT-PET showing a sharp area of hypermetabolism at the cardiac apex positive for neoplastic lesion in patient with a previous history of Achilles tendon fibrosarcoma.

Fig. 1 TC-PET che evidenzia netta area di ipermetabolismo all'apice cardiaco positiva per lesione neoplastica in paziente affetto da pregresso fibrosarcoma del tendine di Achille.

cardiac apex (Fig. 1). Therefore, the patient underwent a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance, which confirmed the presence of a neoplastic, secondary lesion of 13 mm×12 mm×10 mm located within the anteroseptal wall of the left ventricle in the subepicardial layer (Fig. 2). Baseline echocardiography was normal; left ventricular ejection fraction was 61%.

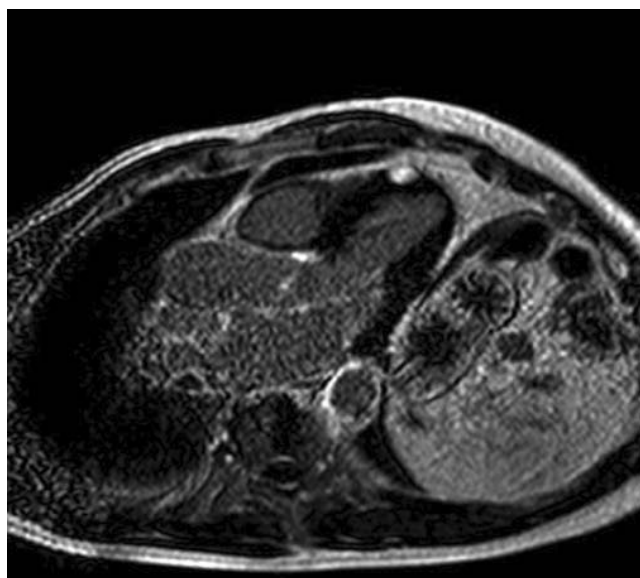


Fig. 2 T2-weighted cardiac MRI showing a metastatic lesion of 15 mm located within the anteroseptal wall of the left ventricle in the subepicardial layer.

Fig. 2 Risonanza magnetica cardiaca (immagini in T2) che conferma la presenza di lesione metastatica di 15 mm localizzata nella parete antero-settale del ventricolo sinistro nel foglietto subepicardico.

sviluppo di nuove metastasi e/o di progressione di metastasi non trattate in pazienti sottoposti a SBRT. Gli intervalli di sopravvivenza e controllo di malattia sono stati calcolati dalla fine della SBRT.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Fra gennaio 2009 e maggio 2011, sono stati trattati con SBRT 16 pazienti affetti da lesioni paracardiache e cardiache presso l'Università di Firenze in 2 differenti istituti: 7 pazienti sono stati pianificati e trattati presso l'unità di Radioterapia S. Chiara e 9 pazienti presso l'unità di Radioterapia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi. L'età mediana della casistica è stata di 67,1 anni (range 37–81 anni); il follow-up mediano di 6,5 mesi (range 3–29 mesi); 15 pazienti su 16 presentavano una lesione paracardiaca mentre 1 paziente aveva una lesione cardiaca. In quest'ultimo caso si trattava di un paziente di 73 anni, precedentemente sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione di un fibrosarcoma ben differenziato del tendine d'Achille, che era stato sottoposto ad un esame TC torace a febbraio 2011 con riscontro di noduli polmonari bilaterali di natura sospetta. Un successivo esame in tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodesossiglucosio (FDG) confermava il sospetto dei reperti TC mostrando una captazione patologica del radiofarmaco a livello di 2 distinti noduli nel polmone sinistro (uno nel lobo superiore ed un altro nel lobo inferiore) ed un altro nodulo di dimensioni minori nel lobo superiore destro: tutti e 3 i noduli erano localizzati perifericamente nel parenchima polmonare e sono stati sottoposti a trattamento con SBRT. Inoltre, una netta area di ipermetabolismo è stata riscontrata a livello dell'apice cardiaco (Fig. 1). Pertanto il paziente è stato sottoposto ad esame di risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto che ha confermato la presenza di una lesione secondaria maligna di 13×12×10 mm localizzata nello spessore della parete antero-settale del ventricolo sinistro a livello subepicardico (Fig. 2). L'ecocardiogramma di base era normale; la frazione di eiezione del ventricolo sinistro era pari al 61%.

Le principali caratteristiche della casistica sono riportate nella Tabella 2. La distanza media tra il PTV ed il cuore è stata di 1,8 mm (range 0–5,8 mm). Tutti i pazienti trattati erano oligometastatici: sono stati definiti come tali i pazienti caratterizzati dalla presenza di massimo 5 lesioni in non più di due organi, al tempo del trattamento radioterapico; la malattia primitiva era stata precedentemente asportata chirurgicamente o era stabile al momento della SBRT. Sulla base delle caratteristiche individuali del paziente e delle lesioni presenti, si è deciso clinicamente di valutare se tutte

Table 2 Patient characteristics

Feature	Patients, n (%)
Gender	
Male	12 (75)
Female	4 (25)
Age (years)	
Mean	67.1
Range	37–81
Primary tumour	
Lung	8 (50)
Colon-rectum	5 (32)
Liver	1 (6)
Kidney	1 (6)
Soft tissue	1 (6)
Interval from primary diagnosis to paracardiac metastases (months)	
Median	53.8
Range	0–138

The main series features are reported in Table 2. The mean distance of PTV from the heart was 1.8 mm (range, 0–5.8 mm). All patients treated were oligometastatic, which we defined by the presence of five or fewer lesions in no more than two organs at the time of radiotherapy. Primary disease had been previously surgically removed or was stable at the time of SBRT. A clinical decision was taken on an individual-patient basis to evaluate whether all or most disease sites were amenable to SBRT, taking into account the feasibility of the treatment, the performance status of the patient and the availability of other therapeutic options, such as chemotherapy.

Clinical outcome

Overall, the series of patients was followed up for a median of 6.7 (range, 3–29 months). At the time of this analysis, 12 were alive and four had died. Almost all patients eventually developed distant progression. One patient was disease free after >2 years from SBRT of a solitary lung paracardiac metastasis, whereas in two cases, the oligometastatic burden of disease remained stable. Regarding response to SBRT, we recorded one (6%) complete response (CR), six (37%) partial responses (PR), five (32%) stable disease (SD), and four (25%) local failures. In particular, the patient with cardiac metastasis at CT-PET after SBRT showed nonspecific uptake of the FDG tracer in the left ventricle, with complete disappearance of the metastatic nodule (Fig. 3). The median interval to local failure was 5.2 (range, 3–12) months. The cause of death was distant progression of disease in all four patients. As for toxicity, compliance to treatment was excellent; no patient developed cardiologic symptoms or electrocardiographic abnormalities, even months after SBRT. A mild, clinically irrelevant, pericardial effusion (PCE) was

Tabella 2 Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche	Pazienti, n (%)
Sesso	
Maschi	12 (75)
Femmine	4 (25)
Età (anni)	
Media	67,1
Range	37–81
Tumore primario	
Polmone	8 (50)
Colon-retto	5 (32)
Fegato	1 (6)
Rene	1 (6)
Tessuti molli	1 (6)
Intervallo tra la diagnosi iniziale e la comparsa di metastasi paracardiache (mesi)	
Media	53,8
Range	0–138

o la maggior parte dei siti di malattia fossero candidabili a SBRT, tenendo conto della fattibilità del trattamento, del performance status del paziente e della disponibilità eventuale di altre opzioni terapeutiche quali la chemioterapia.

Outcome clinico

Complessivamente, la casistica dei pazienti in esame è stata seguita in follow-up per un tempo mediano di 6,7 mesi (range 3–29). Al momento dell'analisi dei dati 12 pazienti sono vivi e 4 deceduti. Nella quasi totalità dei pazienti trattati, si è sviluppata, successivamente alla SBRT, progressione a distanza di malattia; un paziente è libero da malattia dopo oltre 2 anni dal trattamento stereotassico di una metastasi solitaria paracardiaca, mentre in 2 casi la diffusione oligometastatica di malattia è rimasta stabile. Per quanto concerne la risposta al trattamento stereotassico, abbiamo registrato una (6%) risposta completa, 6 (37%) risposte parziali, 5 (32%) stabilità di malattia e 4 (25%) fallimenti locali. In particolare, nel paziente affetto dalla metastasi cardiaca, l'esame TC-PET dopo SBRT ha mostrato un uptake aspecifico del tracciante FDG a livello del ventricolo sinistro, con completa scomparsa del nodulo metastatico (Fig. 3). L'intervallo mediano al fallimento locale è stato di 5,2 mesi (range 3–12 mesi). La causa di morte dei 4 pazienti deceduti è stata per tutti la progressione di malattia a distanza. Per quanto riguarda la tossicità, la compliance al trattamento è stata ottimale; nella nostra casistica nessun paziente ha sviluppato sintomi di natura cardiologica né ha presentato alterazioni significative elettrocardiografiche o ecocardiografiche, anche a mesi di distanza da SBRT. Un modesto versamento pericardico è stato riscontrato in un paziente mediante un ecocardiogramma a 3 mesi, risolto ai successivi controlli. Nessun paziente si è lamentato di

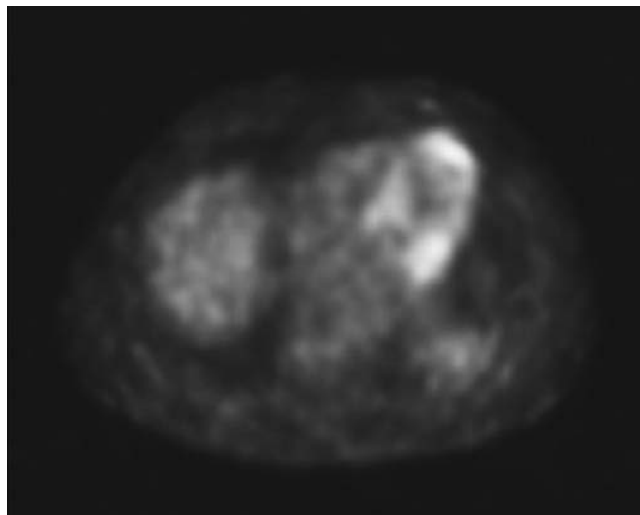


Fig. 3 CT-PET after SBRT showing nonspecific uptake of the FDG tracer in the left ventricle, with complete disappearance of the metastatic nodule.

Fig. 3 TC-PET di rivalutazione post-SBRT che evidenzia captazione aspecifica del tracciante FDG nel ventricolo sinistro, con completa scomparsa del nodulo metastatico.

seen in one patient at echocardiography at 3 months and disappeared at subsequent follow-up examinations. No pain or respiratory discomfort was reported by any patient. We observed one case of grade 2 oesophagitis that developed 10 days after treatment, with complete recovery after proper anti-inflammatory medical therapy.

Discussion

It has been extensively shown that SBRT is an effective, noninvasive therapeutic approach when used for peripheral lesions in the lungs: robust evidence has validated its use as a possible alternative to surgery in patients affected by early-stage lung tumours not amenable to operation due to comorbid conditions, and high response rates are reported compared with data obtained with standard fractionated radiotherapy [10]. On the other hand, the use of hypofractionated radiotherapy for central targets, whether primary lung tumours or secondary lesions, must be considered with caution, as tolerance to high-dose radiation of organs at risk lying in the so-called no-fly zone remains uncertain.

The effect of dose escalation or fraction size is important for local control, as reported in a review by Onishi et al. [11], who showed local control and survival rates were better with a BED ≥ 100 Gy (alpha/beta of 10) compared with <100 Gy. Our fractionated schedule (36 Gy in three fractions) had a BED for alpha/beta=10 Gy of 137.3 Gy. Prescribing dose at the 70% isodose allows, in the majority of cases, fulfilment of the dose constraints to OARs. We chose this schedule be-

dolore o difficoltà respiratoria rispetto alla condizione di partenza. Abbiamo osservato un caso di esofagite G2 a 10 giorni dal trattamento con completa regressione della sintomatologia dopo appropriata terapia antinfiammatoria

Discussione

È stato ampiamente dimostrato che SBRT rappresenta un approccio terapeutico non invasivo ed efficace se impiegata per lesioni periferiche a livello polmonare: il suo utilizzo quale alternativa all'intervento chirurgico è stato dimostrato in pazienti affetti da tumori polmonari primitivi in stadio precoce non operabili per comorbidità ed elevati tassi di risposta sono stati riportati a confronto di quanto ottenibile mediante radioterapia a frazionamento standard [10]. D'altro canto, l'utilizzo di radioterapia ipofrazionata per target centrali, siano essi tumori polmonari primitivi o lesioni secondarie, dev'essere preso in considerazione con cautela, dal momento che rimangono incertezze circa la esatta tolleranza ad alte dosi di radioterapia degli organi a rischio localizzati nella cosiddetta no-fly zone.

L'effetto dell'incremento della dose totale prescritta o della dose per frazione è importante per il controllo locale, secondo quanto riportato nella review di Onishi et al. [11], i quali hanno affermato che i tassi di controllo locale e sopravvivenza sono migliori con una dose biologica efficace (BED) ≥ 100 Gy (considerando un rapporto alfa/beta di 10) rispetto a valori <100 Gy. La nostra schedula di frazionamento (36 Gy in 3 frazioni) ha un valore di BED, per alfa/beta=10, di 137,3 Gy. La prescrizione della dose all'isodose del 70% consente, nella maggior parte dei casi, di ottemperare ai constraints di dose per gli OARs. Abbiamo selezionato questa schedula di frazionamento in quanto, come indicato in altri lavori [12], una dose biologica efficace superiore ai 100 Gy è uno dei parametri più importanti nell'ottenere un incremento in termini di controllo locale. L'utilizzo di tecniche moderne di trattamento quali la SBRT consente di trattare con elevata precisione lesioni localizzate in posizioni a rischio. Tuttavia, in alcune esperienze sono stati segnalati eventi avversi gravi ed inaspettati, talvolta letali. Timmerman et al. [6] hanno trattato 70 pazienti affetti da lesioni polmonari primitive periferiche e centrali con una dose totale di 60/66 Gy all'isodose dell'80%, erogate in 3 frazioni, con intento radicale. È stata registrata una differenza sostanziale in termini di assenza di tossicità severa (83% vs 54% a 2 anni, rispettivamente) in dipendenza della posizione del target: nei pazienti con lesioni centrali, un danno rilevante alle vie aeree è stato registrato in 8 pazienti con tossicità G3/G4 e 5 pazienti sono deceduti in conseguenza della tossicità subita.

Alcune esperienze in letteratura descrivono l'utilizzo della SBRT per target paracardiaci o cardiaci: Soltys et al.

cause, as indicated by other published data [12], a BED >100 Gy is one of the most important parameters by which to obtain an increase in local control. The use of modern radiation techniques such as SBRT allows high-precision treatment of lesions located in a “dangerous” position. However, in some experiences, unexpected, severe and even fatal events have been reported. Timmerman et al. [6] treated 70 patients with both peripheral and central primary lung lesions to a total dose of 60/66 Gy to 80% isodose delivered in three fractions with radical intent. They reported a substantial difference in terms of freedom from severe toxicity (83% vs. 54% at 2 years, respectively) depending on the target location: major airway injury was present in eight patients with grade 3 and 4 toxicity, and five patients died as a result of toxicity.

Few experiences in the literature describe the adoption of SBRT for paracardiac or cardiac targets. Soltys et al. [13] reported a case of a 75-year-old man with a pulmonary artery sarcoma, recurrent after surgical resection, treated with CyberKnife stereotactic radiosurgery, resulting in clinical and radiographic complete remission. No acute or subacute toxicity were seen until the patient’s death occurred due to metastatic disease 10 weeks after treatment. As for the implications of heart irradiation in conventional radiotherapy, Gagliardi et al. [14] reviewed clinical data of the Oslo and Stockholm trials on postoperative radiotherapy in women affected by early breast cancer: they provided a quantitative description of the dose–response relationship for excessive cardiac mortality found in the two cohorts as a result of heart irradiation. Analysing the dose–response curves, the authors suggested the existence of a small dependence of late damage from the irradiated cardiac volume. According to the authors’ opinion, this would mean that to reduce the probability of long-term cardiac damage, it would be more important to decrease the dose to the heart than to restrict the irradiated volume. Other authors in different series hypothesised that the volume of irradiated heart is the main issue for cardiac toxicity [15].

Wei et al. [16] evaluated the incidence of PCE in inoperable oesophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. The crude rate of PCE was 27.7% (28 of 101 patients). Median time to PCE onset was 5.3 (range, 1.0–16.7) months after radiotherapy. None of the clinical factors investigated was found to significantly influence PCE risk. At multivariate analysis, the authors selected V30 as the only parameter significantly associated with risk of developing PCE. Heart irradiation seems also to be possibly related to the incidence of pneumonitis [17]. As for SBRT, additional work is clearly needed to evaluate the potential impact of high-dose, hypofractionated radiotherapy on the heart [18], and further observation is required to correlate the dose to subvolumes of the heart to potential late consequences, such as valvular abnormalities and coronary artery disease (CAD) [19].

[13] hanno riportato il caso di un paziente di 75 anni con un sarcoma dell’arteria polmonare recidivato dopo resezione chirurgica e trattato mediante radiochirurgia CyberKnife con successiva evidenza di remissione completa clinica e radiologica. In questo caso, non sono state riscontrate rilevanti tossicità acute sino al decesso del paziente avvenuto per malattia metastatica 10 settimane dopo il trattamento. Per quanto concerne le implicazioni legate all’irradiazione cardiaca in radioterapia convenzionale, Gagliardi et al. [14] hanno effettuato una review dei dati clinici relativi ai trials di Oslo e Stoccolma sulla radioterapia post-operatoria in donne affette da neoplasia mammaria in stadio precoce: hanno fornito una descrizione quantitativa della relazione dose-risposta per l’eccessiva mortalità cardiaca riscontrata nelle 2 coorti di pazienti come risultato dell’irradiazione collaterale del cuore. Analizzando le curve dose-risposta gli autori suggeriscono l’esistenza di una relativa dipendenza del danno tardivo dal volume cardiaco irradiato. Secondo l’opinione degli autori, questo dato potrebbe significare che per ridurre la probabilità di un danno cardiologico a lungo termine, potrebbe essere più rilevante mirare a ridurre la dose al cuore piuttosto che minimizzare il volume irradiato. Altri autori in differenti casistiche hanno ipotizzato che è il volume cardiaco irradiato a costituire il fattore determinante la tossicità cardiologica [15].

Wei et al. [16] hanno valutato l’incidenza di versamento pericardico in pazienti affetti da tumore esofageo inoperabile sottoposti a trattamento radio-chemioterapico concomitante. L’incidenza di versamento pericardico era del 27,7% (28 pazienti su 101) ed il tempo mediano per la comparsa di tale alterazione era di 5,3 mesi (range 1–16,7) dopo il trattamento radiante. Nessuno dei fattori clinici analizzati è stato riscontrato essere in grado di influenzare significativamente il rischio di versamento pericardico post-attinico; all’analisi multivariata la V30 cardiaca veniva selezionato come unico parametro significativamente associato con tale evento avverso. L’irradiazione cardiaca sembra inoltre essere possibilmente legata all’incidenza di polmonite [17]. Per quanto concerne SBRT, studi aggiuntivi sono chiaramente necessari per valutare il potenziale impatto sul cuore di un trattamento radioterapico ipofrazionato a dosi elevate [18] ed ulteriori dati sono richiesti per correlare la dose depositata su subvolumi dell’organo cardiaco a potenziali conseguenze tardive, quali patologie valvolari e vasculopatie coronariche [19].

Nella nostra casistica, 16 pazienti affetti da lesioni cardiache o paracardiache sono stati trattati con SBRT ed in nessun caso è stato riscontrata la presenza di sofferenza cardiaca valutata clinicamente o mediante ecocardiogramma; solo in un caso si è sviluppata un’esofagite G2, regredita prontamente mediante terapia medica, ed in nessun caso si sono avute complicanze acute polmonari. Per quanto concerne l’efficacia del trattamento, il controllo locale è

In our series, we treated 16 patients with cardiac or paracardiac lesions, and in none of them was heart discomfort seen (clinically or with echocardiography) after treatment; only one patient experienced grade II acute oesophagitis, with prompt recovery after medical therapy, and none developed pulmonary side effects. As for treatment efficacy, local control was ~75%. On the whole, we observed an excellent toxicity profile and a good response rate. SBRT represents a valid option for treating metastatic lesions, even those in close proximity to the heart, as shown in our series where the mean distance of PTV from the pericardium was 1.8 mm. As observed in other experiences [20, 21], satisfactory local control might translate into improved survival.

Limitations of our study are the retrospective nature of the analysis and the need for longer follow-up in order to evaluate late toxicity as well, specifically in terms of adverse cardiac events. Nevertheless, we think our data are encouraging in terms of efficacy and feasibility regarding the use of high-dose radiotherapy in this difficult situation where the target volume is in close proximity to the heart. Our treatment intent was palliative, but we believe that oligometastatic patients might truly benefit from low-toxicity, aggressive local therapies in terms of disease control.

Conclusions

Results of our retrospective study show that SBRT represents a safe and effective option for treating cardiac and paracardiac metastases.

risultato essere pari al 75%. Nel complesso, nella casistica in esame abbiamo osservato un profilo di tossicità ottimale ed un buon tasso di risposta globale. SBRT può rappresentare una valida opzione per trattare lesioni metastatiche, anche se estremamente vicine al cuore, come dimostrato nella nostra esperienza in cui la distanza media del PTV dal pericardio è pari a 1,8 mm. Come dimostrato in altri lavori [20, 21], un controllo locale di malattia soddisfacente può tradursi in un miglioramento della sopravvivenza.

I limiti del nostro studio sono costituiti dalla natura retrospettiva dell'analisi e dalla necessità di un maggiore tempo di osservazione in modo da poter valutare adeguatamente anche la tossicità tardiva, specificatamente in termini di eventi avversi cardiologici. Ciononostante, riteniamo che i nostri dati siano incoraggianti in termini di efficacia e fattibilità in relazione all'uso di radioterapia ad alte dosi in una situazione a rischio in cui il volume bersaglio è paracardiac. L'intento del nostro trattamento è stato palliativo, ma riteniamo che pazienti oligometastatici selezionati possano realmente beneficiare in termini di controllo di malattia dall'impiego di terapie locali aggressive e con pochi effetti collaterali.

Conclusioni

I risultati del nostro studio retrospettivo mostrano che SBRT rappresenta una opzione sicura ed efficace nel trattamento di metastasi cardiache e paracardiache.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest related to the publication of this article.

References/Bibliografia

1. Pastorino U, Buyse M, Freidel G et al (1997) Long-term results of lung metastectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:37–49
2. Salgia R, Hensing T, Campbell N et al (2011) Personalized treatment of lung cancer. *Semin Oncol* 38:274–83
3. Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI et al (2009) Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *Ca cancer J Clin* 59:145–170
4. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al (2009) Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 27:1579–1584
5. Si YS, Wonsik C, Seong SS et al (2009) Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer* 66:89–93
6. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C et al (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24:4833–4839
7. Masi L, Casamassima F, Menichelli C et al (2008) On-line image guidance for frameless stereotactic radiotherapy of lung malignancies by cone beam CT: comparison between target localization and alignment on bony anatomy. *Acta Oncol* 47:1422–1431
8. International Commission on Radiation Units and Measurements (1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report, Bethesda
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC) v. 4. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute (2009). Available at <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>. Last access August 2012
10. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al (2010) Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303:1070–1076
11. Onishi H, Araki T, Shirato H et al (2004) Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma. Clinical Outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 101:1623–1631

12. Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al (2011) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1352–1358
13. Soltys SG, Kalani MY, Cheshier SH et al (2008) Stereotactic radiosurgery for a cardiac sarcoma: a case report. *Technol Cancer Res Treat* 7:363–368
14. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A et al (1996) Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer – application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 69:839–846
15. Andratschke N, Maurer J, Molls M et al (2011) Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 100:160–166
16. Wei X, Liu HH, Tucker SL (2008) Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:707–714
17. Huang EX, Hope AJ, Lindsay PE et al (2011) Heart irradiation as a risk factor for radiation pneumonitis. *Acta Oncol* 50:51–60
18. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V et al (2010) Radiation dose-volume effect in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3 Suppl):S77–S85
19. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P et al (2007) Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiother Oncol* 5:2–20
20. Milano MT, Chen Y, Katz AW et al (2009) Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 91:301–306
21. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A et al (2010) Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 68:72–77